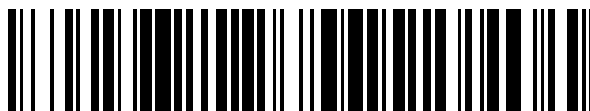


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 820**

51 Int. Cl.:
C07D 239/28 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09730987 .6**
96 Fecha de presentación: **09.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2283011**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2011**

54 Título: **DERIVADOS DE 2-FENIL-4-CICLOPROPIL-PIRIMIDINA.**

30 Prioridad:
11.04.2008 WO PCT/IB2008/051389

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.03.2012

73 Titular/es:
Actelion Pharmaceuticals Ltd.
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:
CAROFF, Eva y
MEYER, Emmanuel

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 376 820 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-fenil-4-ciclopropil-pirimidina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a ciertos derivados 2-fenil-4-ciclopropil-piridimina y a su uso como antagonistas del receptor P2Y₁₂ en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o afecciones vasculares periféricas, viscerales, hepáticas y renales del tipo vascular, y enfermedades o afecciones cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con la agregación de plaquetas, incluyendo trombosis en seres humanos y en otros mamíferos.

Antecedentes de la invención

- 10 Se hace referencia a la hemostasis como el equilibrio natural para el mantenimiento de la fluidez de la sangre en el sistema vascular y la prevención de la pérdida excesiva de sangre a continuación de un daño de un vaso sanguíneo mediante la rápida formación de un coágulo de sangre sólida. Después del daño vascular, la contracción de los vasos y la adhesión de las plaquetas ocurre inmediatamente, seguido de la agregación de las plaquetas, la activación de la cascada de coagulación y finalmente también del sistema fibrinolítico. Las anomalías hemostáticas pueden conducir a una hemorragia excesiva o a trombosis, ambas situaciones que amenazan la vida.

- 15 En los últimos años se han desarrollado una serie de agentes antiplaquetas, basados en diferentes mecanismos de acción. El agente más ampliamente empleado en la terapia antiplaquetas es la aspirina, que inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa-1 y, de esta manera, afecta a la ruta metabólica del tromboxano. A pesar de que no es eficaz de manera óptima, el tratamiento con aspirina se mantiene como una terapia estándar con la que se comparan y juzgan los nuevos agentes terapéuticos.

- 20 Se comercializan otros fármacos tales como los inhibidores de la fosfodiesterasa dipiridamol y cilostazol, así como los antagonistas de la vitamina K (warfarina), pero no presentan todas las características deseables para tales fármacos. En el comercio están disponibles tres potentes antagonistas del receptor GPIIb/IIIa aplicables por vía intravenosa (abciximab, eptifibatida, y tirofiban), que bloquean la agregación de las plaquetas. Además, hasta ahora algunos antagonistas GPIIb/IIIa orales (por ejemplo sibrifiban, xemilofiban o orbofiban) no han mantenido éxito en el desarrollo clínico.

25 El adenosin 5'-difosfato (ADP) es un mediador clave en la activación y agregación de las plaquetas que interfiere con dos receptores ADP de plaquetas, P2Y₁ y P2Y₁₂.

- 30 Se han identificado los antagonistas del receptor ADP de plaquetas y presentan la inhibición de la agregación de plaquetas y actividad anti-trombótica. Los antagonistas más efectivos conocidos hasta ahora son las tienopiridinas ticlopidina, clopidogrel y CS-747, que se han usado en la clínica como agentes anti-trombóticos. Se ha podido demostrar que estos fármacos, vía sus metabolitos reactivos, bloquean de manera irreversible el subtipo P2Y₁₂ del receptor ADP.

- 35 Algunos antagonistas de P2Y₁₂ tales como AR-C69931MX (Cangrelor) o AZD6140 han alcanzado la fase III de estudios clínicos. Estos inhibidores son antagonistas selectivos de receptores ADP de plaquetas, que inhiben la agregación de plaquetas dependiente de ADP, y son efectivos *in vivo*.

Los derivados de piperazin-carbonilmetilaminocarbonil-naftilo o -quinolilo se han descrito como antagonistas del receptor ADP en los documentos WO 02/098856 y en WO 2004/052366.

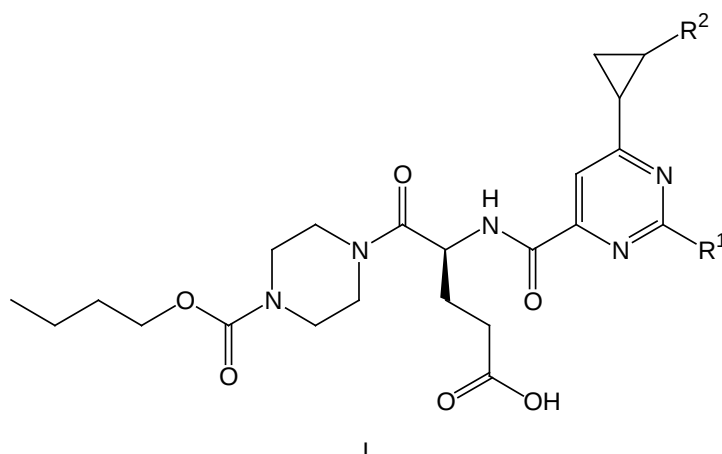
En el documento WO 2006/114774 se describen derivados 2-fenil-4-(carbonilmetilamino-carbonil)-pirimidina como antagonistas del receptor P2Y₁₂.

Descripción de la invención

- 40 Actualmente, los inventores han descubierto que los derivados 2-fenil-4-ciclopropil-pirimidina de acuerdo con la presente invención presentan de manera sorprendente propiedades biológicas significativamente mejoradas en comparación con los derivados correspondientes previamente conocidos por los expertos en la técnica, todos los cuales tienen una sustitución etoxicarbonilo en uno de los átomos de nitrógeno en el grupo piperazina de la molécula.

A continuación se presentan diversas realizaciones de la invención:

- i) En primer lugar la invención se refiere a los compuestos de fórmula I



en la que

R^1 representa fenilo opcionalmente una vez con halógeno, metilo, metoxilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo; y

R^2 representa hidrógeno, hidroximetilo o alcoximetilo;

- 5 y a las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros estereogénicos o de asimetría, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula I pueden, de esta manera, estar presentes como mezclas de estereoisómeros, o, preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de un modo conocido por el experto en la técnica.

- 10 Los compuestos de fórmula I son antagonistas del receptor $P2Y_{12}$. En consecuencia, son útiles en la terapia (incluyendo terapia de combinación), en la que pueden ser ampliamente utilizados como inhibidores de la activación, agregación, y desgranulación de plaquetas, como promotores de la desagregación de plaquetas o como agentes anti-trombóticos.

- 15 Los siguientes párrafos proveen definiciones de las diversas fracciones químicas de los compuestos de acuerdo con la invención. Dichas definiciones están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme en la presente memoria descriptiva y sus reivindicaciones, salvo que de manera explícita otra definición provea un sentido más amplio o más restrictivo.

- ❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor, cloro o bromo y más preferentemente a flúor.
- 20 ❖ El término "alquilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, neopentilo, *iso*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo, *n*-heptilo o *iso*-heptilo), y preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.
- 25 ❖ El término "alcoxilo", empleado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxilo de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, *n*-pentoxilo, neopentiloxilo, *iso*-pentiloxilo, *n*-hexiloxilo o *iso*-hexiloxilo), y preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxilo preferidos incluyen metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo.
- 30 ❖ El término "alcoximetilo", tal como se lo emplea en este texto, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrogeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxilo tal como se lo define previamente. Los ejemplos de grupos alcoximetilo incluyen, pero no están limitados a, metoximetilo y etoximetilo.

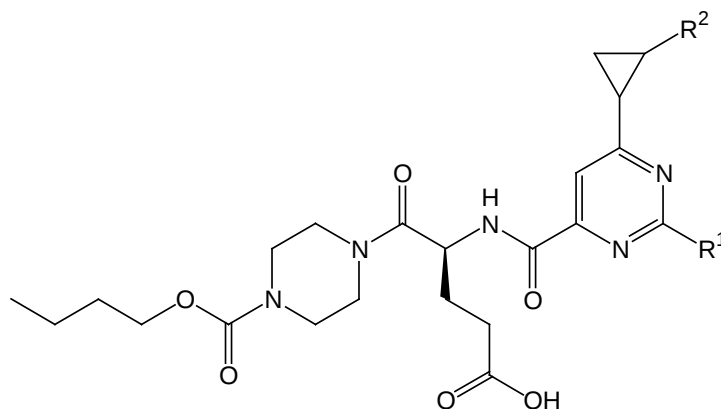
- 35 Además, los siguientes párrafos proveen definiciones de otros términos diversos. Dichas definiciones están destinadas a ser aplicadas de manera uniforme a través de esta memoria descriptiva y reivindicaciones a menos que otra definición expresamente presentada provea un sentido más amplio o más restrictivo.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácidas y/o básicas orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201–217.

La expresión "temperatura ambiente" tal como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de 25°C.

Salvo respecto de las temperaturas, el término "alrededor de" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10% de X hasta X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5% de X hasta X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "alrededor de" (o de manera alternativa "en torno de") ubicado antes de la temperatura "Y" se refiere en esta solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C hasta Y más 10°C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más 5 °C.

ii) En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que también son compuestos de fórmula I_{CE}

I_{CE}

en la que

R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno (de manera especial flúor); y

R² representa hidrógeno, hidroximetilo o alcoximetilo;

y con sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de fórmula I_{CE}.

iii) De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la realización i) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R¹ representa fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno, metilo o trifluorometilo.

v) Preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la realización i) o ii) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R¹ represente fenilo opcionalmente sustituido una vez con halógeno.

v) Más preferentemente, los compuestos de fórmula I tal como se los define en la realización i) o ii) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R¹ represente fenilo opcionalmente sustituido una vez con flúor (de manera especial tales que R¹ represente fenilo o 4-fluorofenilo, y de manera destacable tales que R¹ represente fenilo).

vi) De acuerdo una realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las realizaciones i) a v) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R² representa hidrógeno.

vii) De acuerdo con otra realización particular de la presente invención, los compuestos de fórmula I tal como se los define en una de las realizaciones i) a v) anteriores o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R² representa hidroximetilo o alcoximetilo.

viii) De acuerdo con una variante de la realización vii), los compuestos de fórmula I tal como se los define en la realización vii) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R² representa hidroximetilo.

ix) De acuerdo con otra variante de la realización vii), los compuestos de fórmula I tal como se los define en la realización vii) anterior o sus sales (entre las cuales se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables) serán tales que R² representa alcoximetilo (en particular metoximetilo).

x) Los siguientes compuestos de fórmula I tal como se los define en las realizaciones i) o ii) son particularmente preferidos:

– Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

– Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(trans-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

5 – Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

– Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

10 – Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

– Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(cis-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;

así también como las sales (en particular las sales farmacéuticamente aceptables) de los mismos.

15 xi) Un objetivo adicional de la invención son los compuestos de fórmula I (o de fórmula I_{CE}), tal como se los define en una de realizaciones i) a x) anteriores, o sus sales farmacéuticamente aceptables, como medicamentos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser empleados como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración entéral o parenteral.

20 xii) Por tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las realizaciones i) a x) anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_{CE}) y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de un modo que sea familiar para cualquier persona experimentada en la técnica (ver por ejemplo, The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos de fórmula I descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica en conjunto con materiales vehículos sólidos o líquidos no tóxicos, inertes adecuados, terapéuticamente compatibles, y si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales

30 xiii) Los compuestos de acuerdo con formula I tal como se los define en las realizaciones i) a x) anteriores y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser empleados para la preparación de un medicamento, y son adecuados:

35 ❖ para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que incluyen angina estable, angina inestable, infarto de miocardio, embolia (incluyendo complicaciones de la aterosclerosis, de manera destacable ictus embólico), trombosis arterial (incluyendo complicaciones trombóticas arteriales primarias de la aterosclerosis, de manera destacable ictus trombótico), trombosis venosa (principalmente trombosis venosa profunda), trombosis causada por daño vascular o por inflamación (incluyendo vasculitis, arteritis y glomerulonefritis), enfermedades venooclusivas, ataques isquémicos transitorios, enfermedades vasculares periféricas, infarto de miocardio con o sin trombólisis, enfermedad mieloproliferativa, trombocitemia, enfermedad de las células falciformes, enfermedad inflamatoria intestinal, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico;

40 ❖ para la prevención de complicaciones trombóticas de septicemia, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome antifosfolípidos, trombocitopenia inducida por heparina y preeclampsia/eclampsia;

45 ❖ para la prevención de complicaciones cardiovasculares después de ciertos procedimientos quirúrgicos (de manera destacable revascularización coronaria tal como angioplastia (PTCA), otras cirugías de injertos vasculares, endarterectomía o implantación de endoprótesis) o después de un traumatismo accidental;

❖ para la prevención del rechazo de implantes.

50 xiv) En otra realización, los compuestos de fórmula I tal como se los define en las realizaciones i) a x) anteriores y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser empleados para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención de complicaciones en afecciones en las que los vasoespasmos llevan a la vasoconstricción y esto a la isquemia de tejidos o a la muerte de los tejidos (necrosis).

xv) Por lo tanto, un objetivo particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_{CE}) tal como se los define en una de las realizaciones i) a x) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable

de los mismos, para la producción de un medicamento para los usos listados en las realizaciones xiii) y/o xiv) (y en particular en la realización xiii)) anteriores, y para la producción de un medicamento para el tratamiento de afecciones vasculares oclusivas en general.

5 xvi) De manera más general, la invención se refiere a el uso de un compuesto de fórmula I (de de fórmula I_{CE}) tal como se los define en una de las realizaciones i) a x) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de afecciones vasculares oclusivas así como para el uso de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_{CE}) para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones vasculares periféricas, vasculares –visceralas, –hepáticas y –renales, cardiovasculares y cerebrovasculares asociadas con la agregación de plaquetas, 10 incluyendo trombosis en seres humanos y en otros mamíferos.

xvii) Entre los usos anteriormente mencionados de los compuestos de fórmula I (o de fórmula I_{CE}) o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de medicamentos de acuerdo con la realización xv) anterior, se prefieren los usos para la producción de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de infarto de miocardio, trombosis arterial (de manera destacable ictus trombótico), ataques isquémicos transitorios, enfermedad 15 vascular periférica y angina estable e inestable.

xviii) La invención se relaciona además con el uso de un compuesto de fórmula I (de de fórmula I_{CE}) de acuerdo con una de las realizaciones i) a x) anteriores, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la preservación de productos sanguíneos *in vitro* (por ejemplo, la preservación de concentrados de plaquetas), o para la prevención de la oclusión en máquinas de tratamiento extracorpóreo de la sangre o de productos hemoderivados 20 (tales como máquinas de diálisis renal o de máquinas de plasmaféresis).

xix) La invención también se refiere a procedimientos para el tratamiento de afecciones mencionadas en las realizaciones xiii) y/o xiv) (y en particular en la realización xiii)) anteriores, comprendiendo dichos métodos la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I (o de fórmula I_{CE}) de acuerdo con una de las realizaciones i) a x), o de una sal farmacéuticamente 25 aceptable de un tal compuesto.

Cualquier referencia a un compuesto de fórmula I o I_{CE} en este texto debe entenderse que hace referencia también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente. Por supuesto, las preferencias indicadas por los compuestos de fórmula I se aplican *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula I_{CE}, así como a las sales y a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos 30 de fórmula I o de fórmula I_{CE}. Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos, a los usos de estos compuestos para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de acuerdo con la presente invención o a los compuestos para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula I (o de fórmula I_{CE}) pueden prepararse mediante los 35 procedimientos descritos a continuación.

Preparación de los compuestos de fórmula I

Abreviaturas

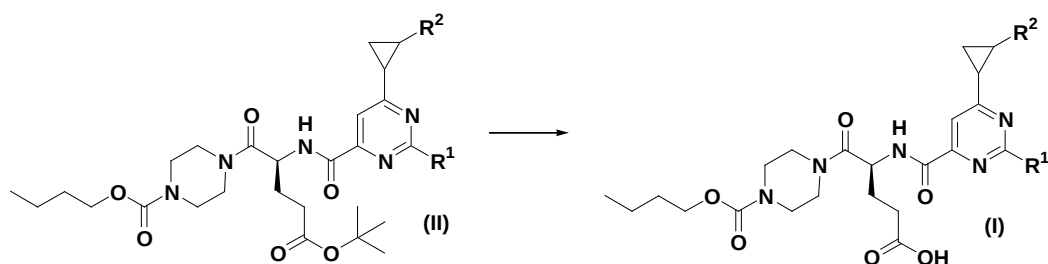
Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva y los ejemplos:

	Ac	acetilo
40	ADP	adenosín difosfato
	AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
	aq.	acuoso
	BSA	seroalbúmina bovina
	CC	cromatografía de columna
45	DCM	diclorometano
	de	exceso diastereomérico
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida

	dpm	cuentas por minuto
	EA	acetato de etilo
	EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	EDTA	ácido etilendiamintetraacético
5	Et	etilo
	Hept	heptano
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	alto vacío
10	CL-EM	cromatografía líquida – espectrometría de masa
	Me	metilo
	MTBE	2-metoxi-2-metilpropano
	n-BuLi	n-butil litio
	org.	orgánico
15	Pd/C	paladio sobre carbón
	Ph	fenilo
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio
	R _f	factor de retención
	TA	temperatura ambiente
20	SDS	dodecilsulfato sódico
	tBu	<i>terc</i> -butilo
	TCCA	ácido tricloroisocianúrico
	TEMPO	radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin 1-oxilo
	TFA	ácido trifluoroacético
25	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	t _R	tiempo de retención
	Tris	tris(hidroximetil)aminometano
	Z	benciloxicarbonilo

30 Ruta general de preparación

Los diversos compuestos de fórmula I pueden prepararse usando la ruta general resumida en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

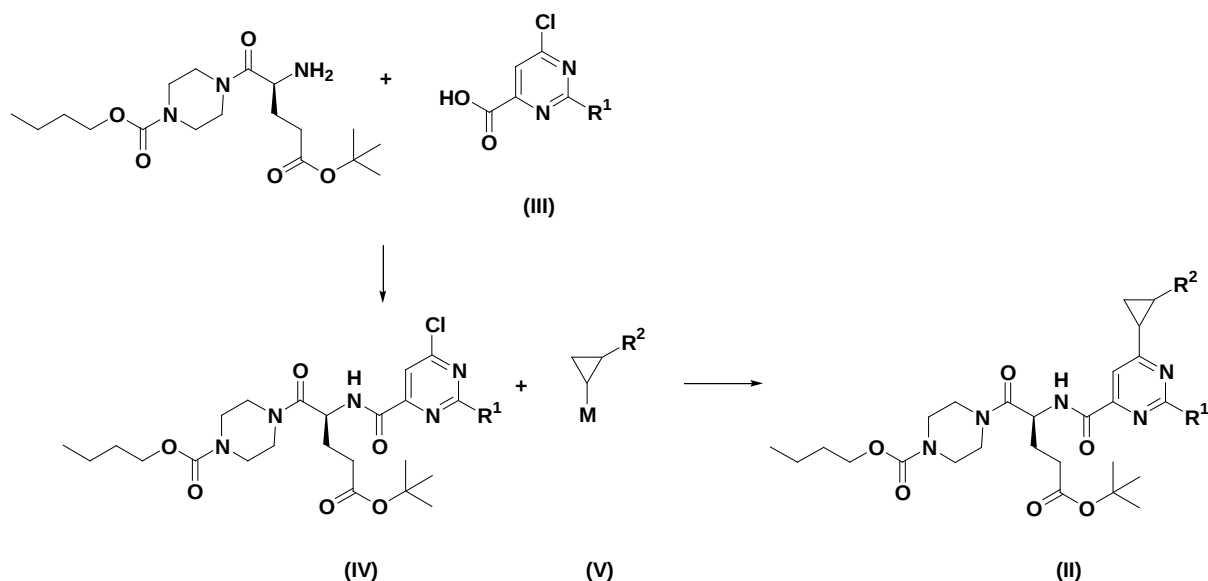
Los compuestos de fórmula I pueden prepararse (Esquema 1) mediante la hidrólisis de los compuestos de fórmula II bajo condiciones estándar bien conocidas por los expertos en la técnica, preferentemente usando TFA.

- 5 Además, cuando los compuestos de fórmula I se obtengan en la forma de mezclas de diastereómeros, se pueden separar mediante una combinación apropiada de técnicas de cromatografía en gel de sílice, HPLC y recristalización.

Preparación de diversos intermediarios de síntesis

Preparación de los compuestos de fórmula II

- 10 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse usando las rutas resumidas en el Esquema 2 a continuación.



Esquema 2

- De esta manera, los intermediarios de fórmula III pueden acoplarse con el éster butílico de ácido 4-((S)-2-amino-4-terc-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico, llevando a los compuestos de fórmula IV. Esto puede conseguirse usando métodos estándar de acoplamiento de péptidos, usando agentes de acoplamiento tales como HOBT, clorhidrato de EDCI, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, PyBOP, benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como NEt_3 , DIPEA o N-metilmorfolina y en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF, preferentemente a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, o usando cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un disolvente adecuado tal como DCM o MeCN, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 80°C.

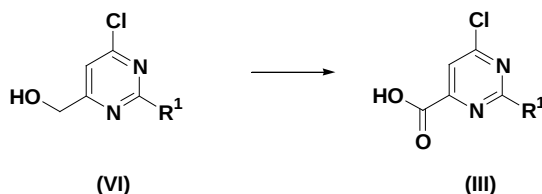
Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse después mediante la reacción de los intermediarios de fórmula IV con los reactivos de fórmula V en la que M es $-\text{SnR}_3$, siendo R alquilo, usando condiciones estándar para una reacción de Stille, y, preferentemente, un derivado tributilestanano en un disolvente adecuado tal como tolueno, y preferentemente calentando entre 110°C y 130°C.

- 25 De manera alternativa, los compuestos de fórmula II pueden obtenerse mediante la reacción de los intermediarios de fórmula IV con un reactivo de fórmula V en la que M es $-\text{B}(\text{OR}')_2$, siendo R' hidrógeno o alquilo, usando condiciones estándar para una reacción de Suzuki, y, preferentemente, un derivado ácido o éster borónico en presencia de una base adecuada tal como K_3PO_4 , Na_2CO_3 o K_2CO_3 , en presencia de un catalizador adecuado de paladio tal como

tetrakis(trifenilfosfin)paladio en un disolvente adecuado tal como DME/agua o dioxano, y preferentemente calentando entre 80°C y 110°C.

Preparación de los compuestos de fórmula III

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse tal como se presenta en el Esquema 3 a continuación.

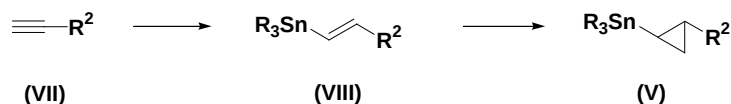


Esquema 3

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse mediante la oxidación de los compuestos de fórmula VI (para su preparación, ver el documento WO 2006/114774, Preparación de compuestos de fórmula IV, esquema 4a), usando agentes estándar de oxidación, tales como permanganato de potasio, TCCA/TEMPO, en un disolvente adecuado tal como dioxano/agua, acetona/solución acuosa de NaHCO₃, y a una temperatura entre 5°C y temperatura ambiente.

Preparación de los compuestos de fórmula V

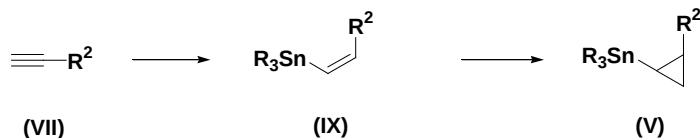
Si no están disponibles en el comercio, los compuestos de fórmula V pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En particular, los compuestos de fórmula V en la que M es -SnR₃ (siendo R alquilo), R² es -CH₂-OR' (siendo R' hidrógeno o alquilo) y los grupos -SnR₃ y R² están en una disposición *trans*, pueden prepararse tal como se describe en el Esquema 4 a continuación.



Esquema 4

El compuesto de fórmula VII en la que R² es -CH₂-OH puede convertirse (Esquema 4) en los estannanos correspondientes de fórmula VIII en los que R² es -CH₂-OH mediante una reacción de hidrostannilación de acuerdo con un procedimiento descrito por Belanger G. *et al.* en *J. Org. Chem.* (2000), 7070-7074. Dichos compuestos de fórmula VIII pueden convertirse a continuación en los compuestos de fórmula V en los que R² es -CH₂-OH mediante una reacción de ciclopropanación de acuerdo con un procedimiento descrito por Charette A. B. *et al.* en *J. Am. Chem. Soc.* (1998), **120**, 11943-11952. Tal como se describe en este artículo, la reacción de ciclopropanación es estereoselectiva si se lleva a cabo en presencia de un ligando dioxaborolano, lo que lleva a los compuestos de fórmula V en los que R² es -CH₂-OH como únicos enantiómeros.

De manera alternativa, los compuestos de fórmula V en la que M es -SnR₃ (siendo R alquilo), R² es -CH₂-OR'' (siendo R'' hidrógeno o alquilo) y los grupos -SnR₃ y R² están en una disposición *cis*, prepararse tal como se describe en el Esquema 5 a continuación.



Esquema 5

El compuesto de fórmula VII en el que R² es -CH₂-OH puede convertirse en los estannanos correspondientes de fórmula IX en los que R² es -CH₂-OH mediante una reacción de hidrostannilación de acuerdo con un procedimiento descrito por Sheppard G. S. *et al.* en *J. Med. Chem.* (2006), 3832-3849. La etapa siguiente que conduce al compuesto de fórmula V puede realizarse usando los procedimientos ya descritos para la conversión de compuestos de fórmula VIII en los compuestos de fórmula V (ver el Esquema 4). Finalmente, los compuestos de fórmula V en los que R² es -CH₂-OH pueden, después, alquilarse en compuestos de fórmula V en los que R² es -CH₂-OR', siendo R' alquilo, usando condiciones estándar para la alquilación de un grupo hidroxilo, usando un agente de alquilación de fórmula R'-X, siendo X un grupo saliente tal como halógeno, en presencia de una base adecuada tal como NaH, llevándose a cabo la reacción en un disolvente adecuado tal como THF, MeCN o DMF y preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente.

Preparación del éster butílico de ácido 4-((S)-2-amino-4-terc-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico

La síntesis de este compuesto se describe en los Ejemplos (Ejemplo 1, etapa 1.4).

En los Ejemplos siguientes se describen realizaciones particulares de la invención, que sirven para ilustrar la invención con mayor detalle sin limitar su alcance de ninguna manera.

5 Ejemplos

Procedimientos de caracterización usados:

La RMN de ^1H (400 MHz) se llevó a cabo en un aparato Bruker Avance 400. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm relativos al disolvente usado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, p = pentuplete, hex = hexete, hept = heptete, m = multiplete, a. = ancho

10 Los tiempos de retención de la CL-EM se obtienen usando las siguientes condiciones de elución:

Se usó una columna Zorbax® (Zorbax SB.AQ 5 μm , 4,6 x 50 mm). Los dos disolventes de elución son los siguientes: Disolvente A = agua + 0,04% de TFA; disolvente B = MeCN. El caudal del eluyente es de 4,5 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla a continuación (se emplea un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos:

t (min)	0	1	1,45	1,55
Disolvente A (%)	95	5	5	95
Disolvente B (%)	5	95	95	5

15

Los tiempos de retención de la HPLC quiral para la determinación de un exceso diastereomérico se obtuvieron usando las siguientes condiciones de elución:

Se usó una columna Chiralcel (AD-H 250 x 4,6 mm ID, 5 μm) bajo condiciones isocráticas a 25°C. Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = 70% de hexano; disolvente B = EtOH al 30%, 0,1% de TFA. El caudal del eluyente fue 0,8 ml/min y la longitud de onda de detección es 210 nm.

20

Procedimientos de CL-EM preparativa usados:

I CL-EM preparativa (I)

Se usó una columna Phenomenex® (Gemini 10u C18 110A Ax 50 x 21,2 mm). Los dos disolventes de elución son los siguientes: disolvente A = agua + 1% de ácido fórmico; disolvente B = MeCN + 1% de ácido fórmico. El caudal del eluyente es de 50 ml/min. Las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (se usó un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

25

I) CL-EM preparativa (I):

t (min.)	0	0,4	2,6	3	3,4	3,8	3,9	5
Disolvente A (%)	55	55	35	35	4,5	4,5	55	55
Disolvente B (%)	45	45	65	65	95,5	95,5	45	45

30 II) CL-EM preparativa (II):

Se usó una columna X-Terra® (Prep MS C18 OBDTM 10u 30 x 75 mm). Los dos disolventes de elución son tal como se describe para la CL-EM preparativa (I). El caudal es de 100 ml/min. Las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (se usó un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min.)	0	0,6	3,3	3,9	4,5	5,1	6
Disolvente A (%)	40	40	21	21	0	0	40
Disolvente B (%)	60	60	79	79	100	100	60

Fase estacionaria usada para la CC:

Las purificaciones mediante CC se han llevado a cabo usando sílica gel salvo que se especifique de otra manera.

Ejemplo 1: Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 1.1. Éster terc-butílico de éster butílico de ácido piperazin-1,4-dicarboxílico:

A una solución de éster terc-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico (150 g) en DCM (1,05 L) enfriado a 4°C se añadió NEt₃ (123,6 ml) seguido por cloroformiato de *n*-butilo (107 ml) gota a gota durante 30 minutos. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y retiraron mediante evaporación para dar un aceite (242,8 g). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa.

TLC: (EA/Hept 1/1) R_f = 0,7.

1.2. Sal clorhidrato de éster butílico de ácido piperazin-1-carboxílico:

A una solución enfriada (15°C) del intermediario 1.1 (230,5 g) en MeOH (1 L) se añadió HCl 4 M en dioxano (604 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en MTBE (800 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se sometió a filtración. El sólido se secó en alto vacío para obtener un sólido blanco (176 g).

RMN de ¹H (CDCl₃): 10,05 (br. s, 2 H), 4,21 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,22 (s, 4 H), 1,69 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3 H).

1.3. Éster butílico de ácido 4-((S)-2-benziloxycarbonilamino-4-terc-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

A una solución de Z-(L)Glu(OtBu)-OH (25,2 g) en DCM/THF (240 mL/ 60 ml) se añadieron clorhidrato de EDCI (17,2 g), hidrato de HOBT (13,7 g) y DIPEA (28,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió el intermediario 1.2 (20 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron DCM y agua, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ 2M, con NaHSO₄ 1M y con solución salina, se secó (Na₂SO₄) y se retiró mediante evaporación. El secado mediante alto vacío dio el compuesto deseado como un aceite naranja (40 g).

CL-EM: t_R = 1,04 min.; [M+H]⁺: 506,49.

1.4. Éster butílico de ácido 4-((S)-2-amino-4-terc-butoxicarbonil-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

El intermediario 1.3 (40 g) se hidrogenó en MeOH (300 ml) con Pd/C (húmedo, 5%, 194 mg) durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se sometió a evaporación. El secado mediante alto vacío dio el compuesto deseado como un aceite marrón claro (28 g).

CL-EM: t_R = 0,79 min.; [M+H]⁺: 372,58.

1.5. Ácido 6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carboxílico:

A una solución de (6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-il)-metanol (240 g; preparada usando un procedimiento análogo al descrito en el documento WO 2006/114774, Ejemplo 24, intermediario 24.2) en acetona (2 l) se añadió una solución acuosa de NaHCO₃ (15%, 961 ml). La mezcla se enfrió hasta 5°C y se añadió NaBr (11,2 g) seguido por TEMPO (8,56 g). Después se añadió TCCA (506 g) poco a poco durante 1,5 horas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de una lámina de Celite y la solución se retiró mediante evaporación. El residuo se diluyó en agua /EA. La fase acuosa se extrajo con EA y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y retiraron mediante evaporación. La recristalización del residuo (EA/Hept) dio el producto deseado como un sólido beige (162,1 g).

CL-EM: t_R = 0,94 min.; [M+H]⁺: 235,18.

1.6. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[(6-cloro-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

A una suspensión del intermediario 1.5 (17,5 g) en MeCN (600 ml) se añadió cloruro de oxalilo (12,6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta 0°C y se añadió NEt₃ (31 ml) lentamente, seguido por el intermediario 1.4 (27,6 g). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se sometió a evaporación. El residuo se purificó mediante CC (Hept/EA 1/0 a 1/1), para dar el producto deseado como un sólido beige (18 g).

CL-EM: t_R = 1,18 min.; [M+H]⁺: 588,79.

1.7. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 5 Una mezcla del intermediario 1.6 (80 mg), ácido ciclopropilborónico (17 mg), K_3PO_4 (58 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (7,9 mg) en dioxano (0,5 ml) se agitó a 110°C en atmósfera de argón durante toda la noche. El disolvente se retiró mediante evaporación. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (EA) para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (25 mg).

CL-EM: $t_R = 1,20$ min.; $[M+H]^+$: 594,44.

1.8. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 10 El intermediario 1.7 (20 mg) se disolvió en TFA (0,5 ml) y DCM (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó mediante CL-EM preparativa (I) para obtener el compuesto como un polvo blanco (3 mg).

CL-EM: $t_R = 1,06$ min.; $[M+H]^+$: 538,58.

- 15 **Ejemplo 2: Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(trans-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

2.1. (E)-3-tributilestananil-prop-2-en-1-ol:

A alcohol propargílico puro (5 ml) se añadió hidruro de tributilestaño (29,2 ml) seguido por AIBN (716 mg). La mezcla se calentó durante 2,75 horas a 80 °C, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se purificó directamente mediante CC (EA/Hept 5/95) para dar el compuesto deseado (12,9 g).

- 20 RMN de 1H ($CDCl_3$): 6,21 (m, 2H); 4,20 (m, 2H); 1,56–1,29 (m, 18H); 0,92 (t, 9H).

2.2. (Trans-2-tributilestananil-ciclopropil)-metanol:

- 25 A una solución de dimetoxietano (0,186 ml) en DCM anhidro (10 ml) enfriada a -5°C en atmósfera de argón se añadió lentamente dietilcinc (1M en hexano, 1,9 ml), seguido de diyodometano (0,309 ml) durante un período de 20 min. manteniendo la temperatura interna a aproximadamente -7°C. Después de completar la adición, la solución resultante se agitó durante 10 minutos a -5°C. Una solución del intermediario 2.1 (500 mg) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota. EL baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa de NH_4Cl (1 ml), y una solución acuosa 1 M de HCl (1 ml). La mezcla se diluyó con H_2O , la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron usando $MgSO_4$ y se retiraron mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 95/5) se obtuvo el compuesto deseado (374 mg).

30 RMN de 1H ($CDCl_3$): 3,58 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 1,57–1,47 (m, 6H); 1,38–1,28 (m, 6H); 1,10 (m, 1H); 0,92 (t, 9H); 0,83 (m, 6H); 0,78 (m, 1H); 0,55 (m, 2H); -0,30 (m, 1H).

2.3. Tributil-(trans-2-metoximetil-ciclopropil)-estano:

- 35 A una solución de intermediario 2.2 (250 mg) en THF (50 ml) se añadió NaH (83 mg, 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadió CH_3I (0,150 ml) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na_2SO_4 y se retiraron mediante evaporación. El producto crudo se purificó mediante CC (Hept/EA 100/0 a 95/5) para proveer el producto deseado (248 mg).

- 40 RMN de 1H ($CDCl_3$): 3,45 (dd, 1H); 3,38 (s, 3 H); 3,12 (dd, 1H); 1,55–1,47 (m, 6H); 1,37–1,28 (m, 6H); 1,04 (m, 1H); 0,91 (t, 9H); 0,83 (m, 6H); 0,55 (m, 2H); -0,30 (m, 1H).

2.4. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[6-(trans-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

- 45 Una solución del intermediario 2.3 (70 mg), del intermediario 1.6 (100 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg) en tolueno (1 ml) se desgasificó y se calentó a 130°C durante toda la noche en atmósfera de argón. La mezcla se sometió a evaporación y el crudo se purificó mediante CC (Hept/EA 6/4 a 1/1) para obtener el compuesto deseado como un aceite amarillo (66 mg).

CL-EM: $t_R = 1,18$ min.; $[M+H]^+$: 638,29.

- 50 2.5. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(trans-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermediario 2.4 reemplazando al intermediario 1.7. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante CC (Hept/EA 1/1), seguido de CL-EM preparativa (I).

CL-EM: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+$: 582,33.

5 **Ejemplo 3: Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

3.1. ((1R,2S)-2-tributilestananil-ciclopropil)-metanol:

10 A una solución de dimetoxietano (0,465 ml) en DCM anhidro (17 ml) enfriado a -10°C en atmósfera de argón se añadió lentamente dietilcinc (1M en hexano, 4,88 ml), seguido de diyodometano (0,768 ml) durante un período de 20 minutos manteniendo la temperatura interna a aproximadamente -10°C . Después de completar la adición, la solución resultante se agitó durante 10 minutos a -10°C . Una solución de (4R,5R)-2-butir-N,N,N',N'-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-4,5-dicarboxamida (0,72 ml) en DCM (7 ml) se añadió durante 5 minutos, inmediatamente seguida por una solución del intermediario 2.1 (826 mg) en DCM (7 ml) gota a gota. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa de NH_4Cl (2 ml), y una solución acuosa de HCl 1M (2 ml). La mezcla se diluyó con H_2O , la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM y Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron usando MgSO_4 y se retiraron mediante evaporación. Mediante CC (Hept/EA 95/5) se obtuvo el compuesto deseado (660 mg).

20 RMN de ^1H (CDCl_3): 3,55 (dd, 1H); 3,39 (dd, 1H); 1,54–1,44 (m, 6H); 1,37–1,24 (m, 6H); 1,14–1,03 (m, 1H); 0,89 (t, 9H); 0,81 (t, 6H); 0,80–0,75 (m, 1H); 0,55–0,50 (m, 2H); $-0,20 - -0,30$ (m, 1H).

Rotación óptica (589 nm, CHCl_3 , 25°C , $l = 10$ cm, 101,6 mg en 10 ml, $c = 1,016$):

Rotación óptica específica = $+14,033^\circ$.

3.2. Tributir-((1S,2R)-2-metoximetil-ciclopropil)-estano:

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, con el intermediario 3.1 reemplazando al intermediario 2.2.

RMN de ^1H (CDCl_3): 3,42 (dd, 1H); 3,36 (s, 3 H); 3,09 (dd, 1H); 1,54–1,43 (m, 6H); 1,36–1,24 (m, 6H); 1,03 (m, 1H); 0,89 (t, 9H); 0,80 (m, 6H); 0,54 (m, 2H); $-0,30$ (m, 1H).

3.3. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.4, con el intermediario 3.2 reemplazando al intermediario 2.3.

CL-EM: $t_R = 1,17$ min.; $[M+H]^+$: 638,3.

3.4. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermediario 3.3 reemplazando al intermediario 1.7. Sin embargo el compuesto se purificó mediante CC (EA)

CL-EM: $t_R = 1,05$ min.; $[M+H]^+$: 582,20.

40 RMN de ^1H (CDCl_3): 9,13 (d, 1H); 8,50 (m, 2H); 7,84 (s, 1H); 7,51 (m, 3H); 5,32 (m, 1H); 4,14 (t, 2H); 3,80–3,48 (m, 9H); 3,42 (dd, 1 H); 3,40 (s, 3H); 2,60–2,48 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,68–1,58 (m, 3H); 1,46–1,36 (m, 2H); 1,18 (m, 1H); 0,96 (t, 9H).

HPLC quiral: $t_R = 21,87$ min; 93% de.

Ejemplo 4: Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

45 4.1. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[6-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.4, con el intermediario 3.1 reemplazando al intermediario 2.3. Sin embargo el compuesto se purificó mediante CC (Hept/EA 1/1 a 3/7, después EA)

CL-EM: $t_R = 1,11$ min.; $[M+H]^+$: 624,26.

4.2. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermediario 4.1 reemplazando al intermediario 1.7. Sin embargo el compuesto crudo se suspendió en MeOH/NaOH (3 mL/1 M, 3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se acidificó (HCl 1M) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron usando $MgSO_4$ y se retiraron mediante evaporación. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (Hept/EA/AcOH 95/5/0,1).

CL-EM: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+$: 568,45.

10 **Ejemplo 5: Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

5.1. 4-fluoro-benzamidina:

15 A una solución enfriada en hielo de hexametildisilazano (7 mL) en Et_2O (40 mL) se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 20,6 mL), seguido de una solución de 4-fluorobenzonitrilo (2 g) en Et_2O (10 mL). Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se acidificó hasta un pH 1 mediante la adición de una solución de HCl 1M y se lavó con $CHCl_3$. Después, la fase acuosa se basificó hasta un pH 14 mediante la adición de Na_2CO_3 y NaOH y se extrajo dos veces con $CHCl_3$. Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para obtener el compuesto deseado (1,59 g).

CL-EM: $t_R = 0,33$ min.; $[M+H]^+$: 139,21.

20 5.2. Ácido 6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico:

Este compuesto se preparó en 4 etapas a partir del intermediario 5.1 usando procedimientos análogos a los descritos en el documento WO2006/114774, Ejemplo 1, etapa 1.3 y Ejemplo 24, etapas 24.1, 24.2 y 24.3.

CL-EM: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+$: 253,24.

25 5.3. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[6-cloro-2-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.6, con el intermediario 5.2 reemplazando al intermediario 1.5.

CL-EM: $t_R = 1,19$ min.; $[M+H]^+$: 606,09.

30 5.4. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.4, con el intermediario 5.3 reemplazando al intermediario 2.3. Sin embargo el compuesto se purificó mediante CL-EM preparativa (II).

CL-EM: $t_R = 1,19$ min.; $[M+H]^+$: 656,22.

35 5.5. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el intermediario 5.4 reemplazando al intermediario 1.7. Sin embargo el compuesto se purificó mediante TLC preparativa (DCM/acetona/AcOH 5/3/0,1).

CL-EM: $t_R = 1,06$ min.; $[M+H]^+$: 600,32.

40 **Ejemplo 6: Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(cis-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:**

6.1. (Cis-2-tributilestananil-ciclopropil)-metanol:

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.2, con (Z)-3-tributilestananil-prop-2-en-1-ol (Sheppard *et al.*, *J. Med. Chem.* (2006), **49**, 3832) reemplazando al intermediario 2.1.

RMN de 1H ($CDCl_3$): 3,56–3,60 (m, 1 H); 3,25–3,30 (m, 1 H); 1,48–1,60 (m, 6H); 1,28–1,44 (m, 8H); 0,84–0,94 (m, 16 H); 0,20–0,24 (m, 1 H); –0,02–0,04 (m, 1 H).

6.2. Tributil-(cis-2-metoximetil-ciclopropil)-estano:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, con el intermediario 6.1 reemplazando al intermediario 2.2.

5 RMN de ^1H (CDCl_3): 3,35 (s, 3 H); 3,30–3,34 (m, 1 H); 3,09–3,13 (m, 1 H); 1,48–1,57 (m, 6H); 1,28–1,39 (m, 8H); 0,83–0,94 (m, 16 H); 0,24–0,28 (m, 1 H); –0,04–0,02 (m, 1 H).

6.3. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-terc-butoxicarbonil-2-[[6-(cis-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.4, con el intermediario 6.2 reemplazando al intermediario 2.3. Sin embargo el compuesto se purificó dos veces mediante CC (primera CC: Hept/EA 1/1 a 3/7, después EA; segunda CC: Hept/EA 1/0 a 1/1).

CL-EM: $t_R = 1,17$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 638,38.

6.4. Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(cis-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico:

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, con el compuesto intermedio 6.3 reemplazando al compuesto intermedio 1.7.

CL-EM: $t_R = 1,03$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 582,42.

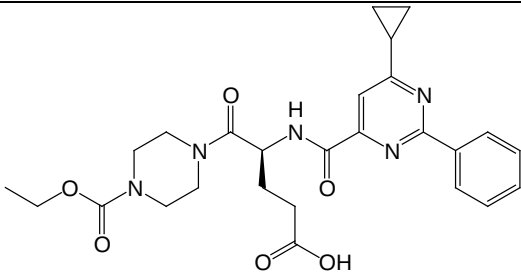
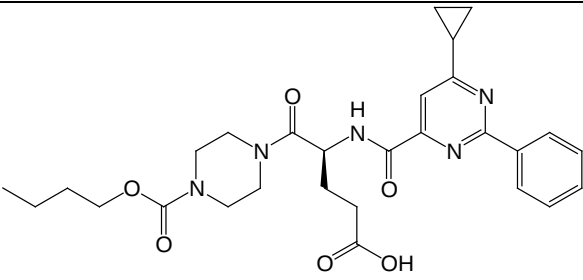
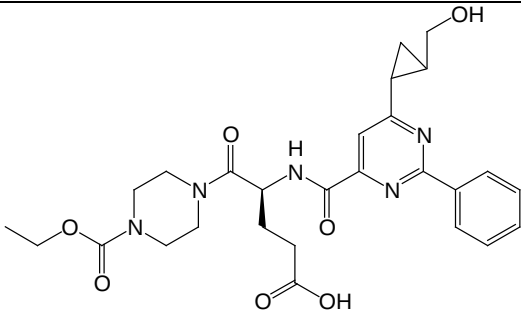
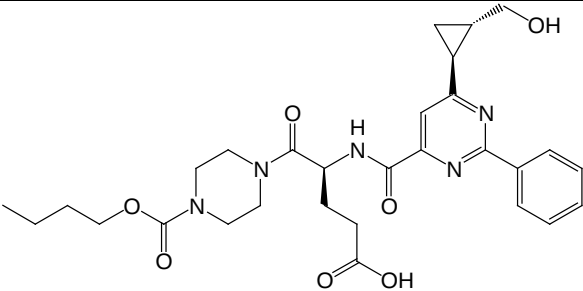
Ensayos biológicos**Ensayo de unión del receptor P2Y₁₂**Procedimiento

20 Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) con expresión recombinante del receptor humano P2Y₁₂ en placas de cultivo celular de 24 pocillos. Las células se lavaron tres veces con tampón de unión (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, 0,5% de BSA). Las células se incubaron después con 0,5 ml por pocillo con tampón de unión que contiene 2-metil-tio-adenosin 5'-difosfato (2-metil-S-ADP) marcado con tritio (entre 100.000 y 300.000 dpm por pocillo) y diversas concentraciones de los compuestos de ensayo. Después de incubar a temperatura ambiente durante 2 horas, las células se lavaron tres veces con tampón de unión. Después, las células se solubilizaron mediante la adición de 0,5 ml de tampón de solubilización (SDS, NaOH, EDTA). El contenido de cada pocillo se transfirió a continuación a viales para contador beta y se añadieron 2,0 ml de líquido de centelleo Ultima Gold. Después de la cuantificación de la señal asociada a la célula, se calculó la extensión de la inhibición de manera relativa a la máxima inhibición posible, demostrada por la adición de un exceso de 2-metil-S-ADP frío.

30 Resultados

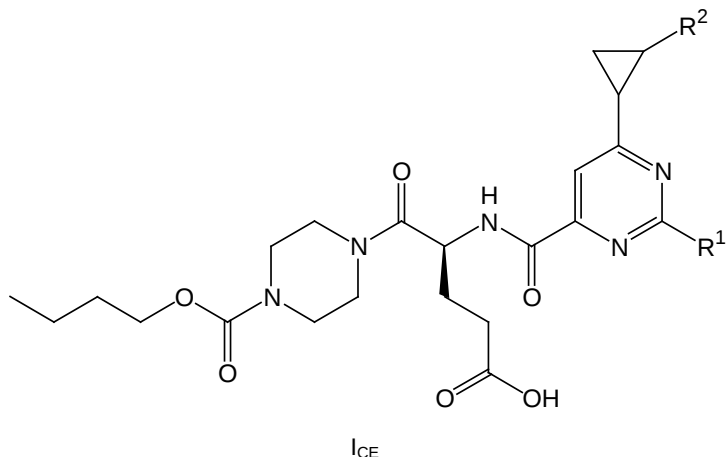
Los resultados presentados en la tabla a continuación se pudieron obtener para el Ejemplo y los compuestos de referencia usando el procedimiento descrito anteriormente para el ensayo de unión de receptor P2Y₁₂.

Nº de ejemplo	CI ₅₀ (nM)
1	6
2	3
3	5
4	4
5	2
6	9

Estructura del compuesto	Cl ₅₀ (nM)
 [compuesto del ejemplo 90 del documento WO 2006/114774]	43
 [compuesto del ejemplo 1 de la presente solicitud]	6
 [mezcla 1:1 de los diastereómeros (1S,2S)- y (1R,2R)- del ejemplo 500 del documento WO 2006/114774]	23
 [compuesto del ejemplo 4 de la presente solicitud]	4

CCCCOC(=O)N1CCN(C(=O)[C@H](CC(=O)O)NC(=O)c2nc(R1)nc(R2)c2)CC1

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de fórmula I_{CE}



6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R² representa hidroximetilo; o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R² representa alcoximetilo; o una sal de dicho compuesto.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 – Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[(6-ciclopropil-2-fenil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(trans-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 – Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-((1S,2S)-2-hidroximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[2-(4-fluoro-fenil)-6-((1S,2S)-2-metoximetil-ciclopropil)-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- 15 – Éster butílico de ácido 4-((S)-4-carboxi-2-[[6-(cis-2-metoximetil-ciclopropil)-2-fenil-pirimidin-4-carbonil]-amino]-butiril)-piperazin-1-carboxílico;
- o una sal de dicho compuesto.

9. Como medicamento, un compuesto de fórmula I como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 10. Una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Uso de un compuesto de fórmula I tal como se define en las reivindicaciones 1 a 8, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos vasculares oclusivos.

25 12. Un compuesto de fórmula I tal como se define en las reivindicaciones 1 a 8, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos vasculares oclusivos.